



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 077 752**
B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift:
05.03.88

(51) Int. Cl.: **A 61 K 49/00**

(21) Anmeldenummer: **82730129.2**

(22) Anmeldetag: **13.10.82**

(54) Flüssige Mischung zur Aufnahme und Stabilisierung von Gasbläschen zur Verwendung als Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik und deren Herstellung.

(30) Priorität: **16.10.81 DE 3141641**

(73) Patentinhaber: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
Berlin und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65 (DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.04.83 Patentblatt 83/17

(72) Erfinder: **Hilmann, Jürgen**
Ugandastrasse 9
D-1000 Berlin 65 (DE)
Erfinder: **Hoffmann, Rolf-Rüdiger, Dr.**
Sauerstrasse 44
D-1000 Berlin 19 (DE)
Erfinder: **Mützel, Wolfgang, Dr.**
Weddigenweg 74
D-1000 Berlin 45 (DE)
Erfinder: **Zimmermann, Ingried, Dr.**
Gollanczstrasse 28c
D-1000 Berlin 28 (DE)

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung: **05.03.88 Patentblatt 88/10**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-80/023 65
CHEMICAL ABSTRACTS, Band 93, Nr. 9, 1. September 1980, Seite 312, Nr. 91493x, Columbus, Ohio, USA
B.A. CARROLL et al.: "Gelatin encapsulated nitrogen microbubbles as ultrasonic contrast agents"
CHEMICAL ABSTRACTS, Band 78, Nr. 13, 2. April 1973, Seite 225, Nr. 81839r, Columbus, Ohio, USA
M.C. ZISKIN et al.: "Contrast agents for diagnostic ultrasound"

EP 0 077 752 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeglegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen)

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine flüssige Zusammensetzung zur Aufnahme und Stabilisierung von mit physiologisch verträglichem Gas gefüllten Gasblaschen zur Verwendung als Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik von mit Flüssigkeit gefüllten Gefäßen oder Hohlräumen des menschlichen und tierischen Körpers.

Es ist allgemein bekannt, daß der Kontrast in der Ultraschall-Diagnostik durch die Anwesenheit von Gasblaschen in der Flüssigkeit (Blut), die das Untersuchungsobjekt durchströmt, erhöht wird. Zu diesem Zweck kann man diese Gas-Blaschen außerhalb des Untersuchungsobjektes herstellen und in den Blutstrom injizieren. Beispielsweise ist dies möglich, indem man eine flüssige Lösung wie Kochsalzlösung, eine Farbstofflösung (Ziskin, Marvin C. et al., Invest. Radiol. 1972, 7-6, 500-505) oder vorher entnommenes Blut heftig schüttelt, um die Blasen zu erzeugen, danach injiziert und die Ultraschall-Untersuchung durchführt. So berichtet Feigenbaum et al. in dem Artikel - Identification of Ultrasound Echoes From the Left Ventricle of the Heart Through the Use of Injections of Indocyanine Green - (Circulation, Volume XL, April 1970) über die Erzeugung von Echos durch Gasblasen im linken Ventrikel des Herzens, ähnlich wie auch von Gramiak et al. (Radiology 100, 415-418, 1971) berichtet wird. Ein anderes Verfahren zur Erzeugung von Mikro-Gasblaschen mit bestimmter Größe wird in dem Bericht - Non-Invasive Assessment of Pulmonary Hypertension Using The Bubble Ultrasonic Resonance Pressure (BURP) Method - (Report No. HR-62917-1A, April 1977, Division of Lung Diseases, National Heart, Lung and Blood Institute) beschrieben.

In dem US-Patent Nr. 4 265 251 wird die Herstellung von mikro-Gasblaschen mit einer Saccharid-Hülle beschrieben, die durch die Verwendung einer aufwendigen komplizierten Apparatur mit reproduzierbarer Großverteilung hergestellt werden können. Die Nachteile dieses Verfahrens liegen einmal darin, daß die mikro-Blaschen kurz vor der Verwendung mit dem Träger offen durchgemischt werden, wodurch Sterilität und Pyrogenfreiheit nicht gewährleistet sind. Zum anderen verursacht die Herstellung durch die aufwendige Technik hohe Kosten. In einem weiteren US-Patent (4 276 885) und von Carroll, Barbara A. et al. in Invest. Radiol. 1980, 15 (3), 260-266 wird beispielsweise ein Verfahren beschrieben, mikro-Gasblaschen mit einer Gelatinemembrane herzustellen und als Träger für diese Mikro-Blaschen ein gelierbares Medium zu verwenden, damit die Gasblaschen durch Abkuhlen eingefroren und bei Bedarf durch Erwärmen wieder in Freiheit gesetzt werden können.

Nachteilig bei dieser Methode ist die Tatsache, daß eine so erzeugte Suspension nicht sterilisiert werden kann, da bei Hitzesterilisation die Mikro-Blaschen nicht haltbar sind und auch durch

Sterilfiltration abgetrennt oder zerstört werden. Dazu kommt, daß Gelatinezubereitungen stets ein Anaphylaxie-Risiko darstellen.

Durch die Bereitstellung des erfindungsgemäßen neuen Ultraschall-Kontrastmittels werden die geschilderten Nachteile beseitigt.

Das erfindungsgemäße Ultraschall-Kontrastmittel besteht aus der Mischung von 0.01 %-10 % eines Tensides (oder des Gemisches mehrerer Tenside) und 0.5 %-50 % einer viskositäts erhöhenden Substanz (oder eines Gemisches mehrerer solcher Substanzen) in Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung, die sterilisiert und gelagert werden kann. Die Herstellung der Blaschen kurz vor der Verwendung kann auf die verschiedenste Weise erfolgen:

1. Durch Mitauziehen von Luft oder physiologisch verträglichem Gas beim Aufziehen der erfindungsgemäßen Mischung und mehrmaliger Wiederholung von Aufziehen und Ausspritzen (sog. Pumpen) unter sterilen Bedingungen.

2. Durch zunächst getrenntes Herstellen und nachfolgende Hitzesterilisation der Mischung von Tensid in Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung und der Mischung des viskositäts erhöhenden Stoffes in Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung. Aufziehen der ersten Mischung und nachfolgendes Einspritzen dieser ersten Mischung in die zweite, die sich in einem sterilen Gefäß zusammen mit einem physiologisch verträglichen Gas befindet.

3. Durch zunächst getrennte Herstellung und nachfolgende Sterilisierung der Mischung von Tensid in Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung, die 0.05 " bis 5 " eines physiologisch verträglichen carbonsauren Salzes enthält und der Mischung von viskositäts erhöhender Substanz in Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung, die eine dem carbonsauren Salz äquivalente Menge physiologisch verträgliche Säure enthält, die kurz vor der Anwendung unter sterilen Bedingungen gemischt werden.

4. Durch Aufbewahrung einer sterilen Mischung von Tensid und viskositäts erhöhender Stoff in Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung in einer sterilen Atmosphäre eines physiologisch verträglichen Gases unter einem Druck, der größer als der Normaldruck ist, vorzugsweise in einem druckfest verschließbaren Gefäß mit einer Vorrichtung zum Ablassen des Überdrucks, indem man gegebenenfalls nach vorherigem Schütteln zum besseren Vermischen des Gases mit der Lösung, den Überdruck entweichen läßt.

Das Vermischen der beiden flüssigen Mischungen kann mit jeder Methode erfolgen, durch die eine kraftige Verwirbelung erzielt wird, beispielsweise durch mechanisches Rühren oder durch Ultraschall oder durch Aufziehen der einen

Mischung in eine Injektionsspritze und Entleeren dieser Spritze in die zweite Mischung unter Anwendung von möglichst hohem Druck und hoher Ausstromungsgeschwindigkeit und nachfolgendes kraftiges Schütteln, wobei für alle Mischungsvorgänge sterile Bedingungen gewährleistet sein müssen. Beispielsweise wird für den Mischvorgang ein Gefäß verwendet, das sterile Bedingungen ermöglicht und groß genug ist und nach der Aufnahme der zweiten Mischung für das nachfolgende kraftige Schütteln noch einen genügend großen Gasraum besitzt. Vorzugsweise verwendet man dafür genügend große Multivials mit einem Verschluß, der mit einer Injektionsnadel durchstochen werden kann und so das Einspritzen der Mischung, das nachfolgende Durchmischen und die Entnahme der mit Bläschen versehenen flüssigen Mischung ohne Öffnen erlaubt.

Falls erforderlich, können die Bläschen anstelle mit steriler Luft mit anderen physiologisch verträglichen sterilen Gasen wie beispielsweise Kohlendioxid, Sauerstoff, Stickstoff, Edelgasen oder mit deren Gemischen gefüllt sein, wobei sterile Luft, Kohlendioxid und/oder Sauerstoff bevorzugt sind. Zu diesem Zweck wird aus der Mischung des Tensides oder Tensidgemisches und/oder aus der Mischung der viskositätserhöhenden Substanz durch Begasung mit dem gewünschten Gas die Luft verdrängt und beide Mischungen in einer der vorbeschriebenen Weisen in einem Multivial gemischt, das mit dem gewünschten Gas oder Gasgemisch gefüllt ist.

Ist Kohlendioxid als Gas erwünscht, so besteht auch die Möglichkeit, das Gas beim Mischvorgang zu erzeugen, indem man entweder die Tensidmischung oder die Mischung der viskositätserhöhenden Substanz mit 1% bis 3% einer physiologisch verträglichen Säure wie beispielsweise Salzsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder einem sauren Salz der Phosphorsäure in Form einer verdunnten wässrigen Lösung versetzt und zur zweiten Mischung die äquivalente Menge eines carbonsauren Salzes wie beispielsweise Alkali- oder Ammoniumbicarbonat oder Natriumhydrogencarbonat als verdünnte wässrige Lösung zugibt.

Nach der Erzeugung der Bläschen in einer der angegebenen oder äquivalenten Verfahrensweise sind die Mischungen zur intravenösen Verabreichung als Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik vorbereitet.

Es steht damit ein Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik zur Verfügung, das frei ist von festen Partikeln und steril ist. Darüber hinaus bewirkt die erfundungsgemäße flüssige Mischung durch Injektion eines geringen Volumens eine hervorragende Verstärkung des Ultraschall-Kontrastes:

Um die mit nur 0.1 ml der erfundungsgemäßen Mischung, die beispielsweise 1% Polyoxyethylenpolyoxypropyl-Polymeres mit dem Molekulargewicht 6 800 bis 8 975 (Pluronic® F 68) und 4% Glucose in Wasser enthält, nach intravenöser Injektion hervorgerufene Ultraschall-Kontrast-Er-

höhung zu erreichen, benötigt man 3 ml der in US-A-4 276 885 beschriebenen Suspension.

Als Tenside sind sowohl nichtionogene als auch ionogene Tenside geeignet. Als nichtionogene Tenside seien genannt: Lecithine, Lecithinfraktionen und deren Abwandlungsprodukte, Polyoxyethylefetsäureester wie Polyoxyethylefettalkoholäther, polyoxyethylierte Sorbitanfettsäureester, Glycerin-polyethylenglykolxystearat, Glycerinpolyethylenglykolrhizinoleat, ethoxylierte Sojasterine, ethoxylierte Rizinusole und deren hydrierte Derivate, Cholesterin, Polyoxyethylepolyoxypropyl-Polymeren, wobei Polyoxyäthylefettsäureesterate und Polyoxyethylepolyoxypropyl-Polymeren mit dem Molgewicht 6 800-8 975, 13 300 und 16 250 bevorzugt sind. Sämtliche Prozentangeben beziehen sich auf Gewichtsprozente.

Als ionogene Tenside kommen infrage: Quaternäre Ammoniumbasen, Natriumlaurilsulfat, Natriumdiocetylulfosuccinat.

Die Kontrastmittel-Lösung enthält erfundungsgemäß 0.01 bis 10% eines Tensides oder des Gemisches mehrerer Tenside, wobei der bevorzugte Gehalt 0.5 bis 5% Tensid oder Tensidgemisch beträgt.

Als viskositätserhöhende Substanzen kommen infrage Mono-oder Polysaccharide wie Glucose, Lavulose, Galaktose, Lactose, Sorbit, Mannit, Xylit, Saccharose oder Dextrane, Cyclodextrine, Hydroxyethylstärke und Polyole. Als Polyole werden verwendet Glycerin, Polyglycole, Inulin, und 1,2-Propandiol. Zur Viskositätserhöhung können weiterhin benutzt werden Proteine, proteinähnliche Stoffe, Aminosäuren oder Blutersatzstoffe wie beispielsweise Plasmaproteine, Gelatine, Oxypolygelatine und Gelatine derivata oder deren Gemische.

Die Konzentration dieser genannten Stoffe in der Lösung beträgt erfundungsgemäß 0.5 bis 50%, wobei die Höchtkonzentration auch vom gelösten Stoff abhängt. So können beispielsweise Glucose oder Lactose mit einer Konzentration von 0.5 bis 50% verwendet werden, wogegen Gelatine eine bevorzugte Konzentration von 0.5 bis 2% hat. Die Oxypolygelatine wird bevorzugt mit einer Konzentration von 0.5 bis 10% eingesetzt.

Man kann auch Tenside verwenden, die gleichzeitig viskositätserhörend wirken wie beispielsweise Polyoxyethylepolyoxypropyl-Polymeren mit dem Molekulargewicht von 4 750 bis 16 250.

In diesem Fall beträgt die Konzentration der Tenside mit viskositätserhörender Wirkung 1% bis 10%, vorzugsweise 3% bis 10%. Das Tensid oder Tensidgemisch wird vorzugsweise in Gegenwart des viskositätserhöhenden Stoffes oder Stoffgemisches in Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung gelöst. Als physiologisch verträgliche wässrige Lösung können beispielsweise physiologische Elektrolytlösungen wie physiologische Kochsalzlösung, Ringerlösung oder die wässrigen Lösungen von Natriumchlorid, Kalziumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcitrat, Natriumazetat oder

Natriumkarbonat oder Salzlösungen (Infusionslösungen) verwendet werden.

So werden beispielsweise für die Ultraschall-Kontrastaufnahme der rechten Herzkammer beim Hund (Beagle Hunde von 17.2 kg Korngewicht, 2.5 Jahre alt, männlich, geschlossener Thorax) 0.3 ml einer Blaschen-Suspension verwendet, die durch starkes Verwirbeln von 2 ml 5 %iger wäßriger sterilisierter Pluronic^(R) F 68-Lösung und 8 ml wäßriger sterilisierter 5 %iger Glucose-Lösung in einer sterilen Luftatmosphäre erzeugt wurde. Zur Verwirbelung wurde die Pluronic^(R) F 68-Lösung mit einer Injektionsspritze aufgezogen, diese Lösung in ein Multivial mit der Glucoselösung mit hoher Ausströmungsgeschwindigkeit gespritzt und anschließend geschüttelt. Die Größenverteilung der Gasblaschen wurde 2 Minuten nach der Herstellung mit einem Cilas-Granulometer 715 bestimmt und betrug für 50 % der Gasblasen 35 µm. Die Sichtbarmachung und Aufzeichnung der Ultraschall-Echos sowie deren diagnostische Auswertung erfolgt in an sich bekannter Weise und ist zum Beispiel in USP 4 276 885 sowie von H. L. Wyatt et al. in Circulation 60, S. 1 104 f (1979) beschrieben.

Beispiel 1

Aus einer 20 %igen wäßrigen und sterilen Pluronic^(R) F 68-Lösung werden 2 ml mit einer Injektionsspritze entnommen und mit möglichst hoher Ausströmungsgeschwindigkeit in 8 ml einer wäßrigen und sterilen 5 %igen Glucose-Lösung, die sich in einem sterilen 25 ml Multivial unter einer Luftatmosphäre befinden, gespritzt. Anschließend wird die Mischung stark geschüttelt und die Größenverteilung der Gasblasen mit einem modifizierten Cilas-Granulometer 715 gemessen. 50 % der Gasblasen in der Suspension besaßen 2 Minuten nach der Herstellung einen Durchmesser von < 50 µm.

Die hergestellte Suspension enthält 4 % Pluronic^(R) F 68 und 4 % Glucose.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1, jedoch unter Verwendung einer 10 %igen wäßrigen und sterilen Pluronic^(R) F 68-Lösung erhält man nach dem Mischvorgang eine Gasblasensuspension, die 2 % Pluronic^(R) F 68 und 4 % Glucose enthält. Die mit dem Cilas-Granulometer bestimmte Größenverteilung der Gasblasen beträgt für 50 % < 45 µm.

Beispiel 3

Analog Beispiel 1, jedoch unter Verwendung einer 5 %igen wäßrigen und sterilen Pluronic^(R) F 68-Lösung erhält man nach dem Mischen eine Gasblasensuspension, die 1 % Pluronic^(R) F 68 und 4 % Glucose enthält. Die mit dem Cilas-Granulometer ermittelte Blaschengröße beträgt für 50 % < 55 µm.

Beispiel 4

Einer 10 %igen wäßrigen und sterilen Pluronic^(R) F 127-Lösung werden 2 ml mit einer Injektionsspritze entnommen und mit möglichst hoher Ausströmungsgeschwindigkeit in 8 ml einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung, die sich in einem sterilen 25 ml Multivial unter einer Luftatmosphäre befinden, gespritzt. Anschließend wird die Mischung stark geschüttelt. Die hergestellte Gasblasensuspension enthält 2 % Pluronic^(R) F 127 und 0.9 % Kochsalz. Die mit einem modifizierten Cilas-Granulometer 2 Minuten nach der Herstellung ermittelte durchschnittliche Blaschengröße beträgt für 50 % < 45 µm.

Beispiel 5

Einer wäßrigen und sterilen 5 %igen Pluronic^(R) F 68-Lösung, aus der vorher die gelöste Luft mit Argon verdrängt worden ist, werden 2 ml mit einer Injektionsspritze entnommen und mit möglichst hoher Ausströmungsgeschwindigkeit in 8 ml einer sterilen, wäßrigen 6 %igen Dextran 40-Lösung, aus der ebenfalls die gelöste Luft mit Argon verdrängt worden ist und die sich in einem sterilen 25 ml Multivial unter einer Argon-Atmosphäre befinden, gespritzt. Anschließend wird die Mischung stark geschüttelt. Die mit dem Cilas-Granulometer 715 2 Minuten nach der Herstellung ermittelte Größenverteilung der Argon-Gasblasen ergab für 50 % < 55 µm. Die erhaltene Gasblasensuspension enthält 1 % Pluronic^(R) F 68 und 4.8 % Dextran 40.

Beispiel 6

Analog Beispiel 5, jedoch unter Verwendung von Helium anstelle von Argon, erhält man nach dem Mischvorgang eine Helium-Gasblasensuspension, die 1 % Pluronic^(R) F 68 und 4.8 % Dextran 40 enthält.

Patentansprüche

1. Flüssige Zusammensetzung zur Aufnahme und Stabilisierung von mit physiologisch verträglichem Gas gefüllte Gasblasen zur Verwendung als Kontrastmittel für die Ultraschall-diagnostik, bestehend aus der Mischung von 0.01 % bis 10 % eines Tensides oder Tensidgemisches mit Wasser oder einer physiologisch verträglichen wäßrigen Lösung und der Mischung von 0.5 % bis 50 % einer viskositäts erhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches in Wasser oder einer physiologisch verträglichen wäßrigen Lösung, wobei beide Mischungen getrennt oder vereinigt vorliegen.
2. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus der Mischung von 0.01 % bis 10 % eines Tensides oder Tensidgemisches in Wasser oder einer physiologisch verträglichen wäßrigen Lösung, die

0.05 bis 5 % eines physiologisch verträglichen carbonsauren Salzes enthält und der Mischung von 0.5 % bis 50 % einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches mit Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung, die die dem carbonsauren Salz äquivalente Menge physiologisch verträgliche Säure enthält, besteht.

3. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein nichtionogenes Tensid enthält.

4. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als nichtionogenes Tensid ein Polyoxyethylenpolyoxypropylene-Polymeres enthält.

5. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als nichtionogenes Tensid das Polyoxyethylenpolyoxypropylene-Polymer mit dem Molekulargewicht 6 800 bis 8 975 (Pluronic[®] F 68) oder 16 250 (Pluronic[®] F 108) oder 13 300 (Pluronic[®] F 127) enthält.

6. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als nichtionogenes Tensid einen Polyoxyäthylenfettsäureester oder Polyoxyäthylenstearate enthält.

7. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein ionogenes Tensid enthält.

8. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als ionogenes Tensid Natriumlaurylsulfat oder Natriumdiocylsulfosuccinat enthält.

9. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als physiologisch verträgliche wässrige Lösung die wässrige Lösung eines ein- oder mehrwertigen Alkohols, physiologische Elektrolytlösung, Infusionslösung oder deren Gemische enthält.

10. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als viskositätserhörende Substanz Oxypolygelatine, Glucose oder Gelatine enthält.

11. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein nichtionogenes Tensid enthält, das gleichzeitig viskositätserhöhend wirkt.

12. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie Polyoxyethylenpolyoxypropylene-Polymeres mit Molekulargewicht von 13 300 (Pluronic[®] F 127) enthält.

13. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mit einem physiologisch verträglichen Gas gefüllten Bläschen mit steriler Luft, Kohlendioxid, Sauerstoff, Stickstoff, mit einem Edelgas oder deren Gemischen gefüllt sind.

14. Flüssige Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0.5 % Polyoxyethylenpolyoxypropylene-Polymeres mit einem Molgewicht 6 800 bis 8 975 (Pluronic[®] F 68) und 10 % Lactose in Wasser enthält.

15. Verfahren zur Herstellung einer flüssigen Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch

gekennzeichnet, daß man die Mischung von 0.01 bis 10 % eines Tensides oder Tensidgemisches in Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung und die Lösung von 0.5 bis 50 % einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches in Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung entweder getrennt oder zusammen herstellt, sterilisiert und abfüllt.

16. Verfahren zur Herstellung einer flüssigen Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man 0.01 % bis 10 % eines Tensides oder Tensidgemisches mit Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung mischt und 0.05 bis 5 % eines physiologisch verträglichen carbonsauren Salzes hinzufügt und getrennt davon 0.5 % bis 50 % einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches mit Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung mischt und die der Menge des carbonsauren Salzes äquivalente Menge physiologisch verträglicher Säure hinzufügt, beide Mischung getrennt sterilisiert und abfüllt.

17. Verfahren zur Herstellung einer flüssigen Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man 0.01 % bis 10 % eines Tensides oder Tensidgemisches mit Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung mischt und 0.05 bis 5 % eines physiologisch verträglichen carbonsauren Salzes hinzufügt und getrennt davon 0.5 % bis 50 % einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches mit Wasser oder einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösung mischt und die der Menge des carbonsauren Salzes äquivalente Menge physiologisch verträglicher Säure hinzufügt, beide Mischung getrennt sterilisiert und abfüllt.

Claims

1. Liquid composition for the uptake and stabilisation of gas bubbles filled with physiologically compatible gas for use as contrast medium for ultra sound diagnosis, consisting of the mixture of 0.01 % to 10 % of a surfactant or surfactant mixture or a physiologically compatible aqueous solution and the mixture of 0.5 % to 50 % of a viscosity-increasing substance or a substance mixture with water or a physiologically compatible aqueous solution, whereby both mixtures exist separately or together.

2. Liquid composition according to Claim 1, characterised in that it consists of the mixture of 0.01 % to 10 % of a surfactant or surfactant mixture in water or a physiologically compatible aqueous solution, which contains 0.05 % to 5 % of a physiologically compatible carboxylic acid salt and the mixture of 0.5 % to 50 % of a viscosity-increasing substance or a substance mixture with water or a physiologically compatible aqueous solution, which contains a physiologically compatible acid equivalent to the amount of the carboxylic acid salt.

3. Liquid composition according to Claim 1, characterised in that it contains a non-ionic surfactant.

4. Liquid composition according to Claim 3, characterised in that as the non-ionic surfactant it contains a polyoxyethylenopolyoxypropylene-polymer.

5. Liquid composition according to Claim 4, characterised in that as the non-ionic surfactant it contains the polyoxyethylenopolyoxypropylene-polymer with a molecular weight of 6 800 to 8 975 (Pluronic[®] F 68) or 16 250 (Pluronic[®] F 108) or 13 300 (Pluronic[®] F 127).

6. Liquid composition according to Claim 3, characterised in that as the non-ionic surfactant it

contains a polyoxyethylene fatty acid ester or polyoxyethylene stearates.

7. Liquid composition according to Claim 1, characterised in that it contains an ionic surfactant.

8. Liquid composition according to Claim 7, characterised in that as the ionic surfactant it contains sodium laurylsulphate or sodium diethylsulphosuccinate.

9. Liquid composition according to Claim 1, characterised in that as the physiologically compatible aqueous solution it contains the aqueous solution of a univalent or polyvalent alcohol, physiological electrolyte solution, infusion solution or mixtures thereof.

10. Liquid composition according to Claim 1, characterised in that as a viscosity-increasing substance it contains oxypolygelatine, glucose or gelatine.

11. Liquid composition according to Claim 1, characterised in that it contains a non-ionic surfactant which is at the same time viscosity-increasing.

12. Liquid composition according to Claim 11, characterised in that it contains polyoxethylenepolyoxypropylene polymers with a molecular weight of 13 300 (Pluronic[®] F 127).

13. Liquid composition according to Claim 1, characterised in that the bubbles filled with a physiologically compatible gas are filled with sterile air, carbon dioxide, oxygen, nitrogen, inert gas or mixtures thereof.

14. Liquid composition according to Claim 1, characterised in that it contains 0.5% polyoxethylenepolyoxypropylene polymers with a molecular weight of 6 800 to 8 975 (Pluronic[®] F 68) and 10% lactose in water.

15. Process for the preparation of a liquid composition according to Claim 1, characterised in that one separately or together produces, sterilises and decants the mixture of 0.01% to 10% of a surfactant or surfactant mixture in water or in a physiologically compatible aqueous solution and the solution of 0.5% to 50% of a viscosity-increasing substance or substance mixture or a physiologically compatible aqueous solution.

16. Process for the preparation of a liquid composition according to Claim 2, characterised in that one mixes 0.01% to 10% of a surfactant or surfactant mixture with water or a physiologically compatible aqueous solution and adds 0.05% to 5% of a physiologically compatible carboxylic acid salt and separately mixes 0.5% to 50% of a viscosity-raising substance or a substance mixture with water or a physiologically compatible aqueous solution and adds an amount of carboxylic acid salt equivalent to the amount of the physiologically compatible acid, sterilises both mixtures separately and decants.

Revendications

1. Composition liquide pour la réception et la

stabilisation de petites bulles de gaz remplies d'un gaz physiologiquement acceptable pour l'utilisation comme agent de contraste pour le diagnostic échographique, constituée du mélange de 0.21% à 10% d'un agent tensio-actif ou d'un mélange d'agents tensio-actifs avec de l'eau ou une solution aqueuse physiologiquement acceptable et du mélange de 0.5% à 50% d'une substance ou d'un mélange de substances élevant la viscosité dans l'eau ou une solution aqueuse physiologiquement acceptable, les deux mélanges étant séparés ou réunis.

2. Composition liquide suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se compose du mélange de 0.01% à 10% d'un agent tensio-actif ou d'un mélange d'agents tensio-actifs dans l'eau ou une solution aqueuse physiologiquement acceptable, qui contient 0.05 à 5% d'un sel de l'acide carbonique physiologiquement acceptable, et du mélange de 0.5% à 50% d'une substance ou d'un mélange de substances augmentant la viscosité avec de l'eau ou une solution aqueuse physiologiquement acceptable, qui contient un acide physiologiquement acceptable dans une quantité équivalente au sel de l'acide carbonique.

3. Composition liquide suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient un agent tensio-actif non-ionique.

4. Composition liquide suivant la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle contient comme agent tensio-actif non-ionique un polymère polyoxyéthylènepolyoxypropylène.

5. Composition liquide suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle contient comme agent tensio-actif non-ionique un polymère polyoxyéthylènepolyoxypropylène ayant un poids moléculaire de 6 800 à 8 975 (Pluronic[®] F 68) ou de 16 250 (Pluronic[®] F 108) ou de 13 300 (Pluronic[®] F 127).

6. Composition liquide suivant la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle contient comme agent tensio-actif non-ionique un ester d'acide gras de polyoxyéthylène ou un stéarate de polyoxyéthylène.

7. Composition liquide suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient un agent tensio-actif ionique.

8. Composition liquide suivant la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle contient comme agent tensio-actif ionique du laurylsulfate de sodium ou du diethylsulfosuccinate de sodium.

9. Composition liquide suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient comme solution aqueuse physiologiquement acceptable la solution aqueuse d'un mono- ou polyalcool, une solution physiologique d'électrolyte, ou des mélanges de celles-ci.

10. Composition liquide suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient, comme substance augmentant la viscosité, de l'oxypolygélatine, du glucose ou de la gélatine.

11. Composition liquide suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient un agent tensio-actif non-ionique qui a simultanément

ment une action d'augmentation de la viscosité.

12. Composition liquide suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient un polymère polyoxyéthylénopolycypropylène ayant un poids moléculaire de 13 300 (Pluronic² F 127).

13. Composition liquide suivant la revendication 1, caractérisée en ce que les bulles remplies d'un gaz physiologiquement acceptable sont remplies d'air stérile, d'anhydride carbonique, d'oxygène, d'azote, d'un gaz rare ou d'un mélange de ceux-ci.

14. Composition liquide suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 0,5 % d'un polymère polyoxyéthylénopolycypropylène ayant un poids moléculaire de 6 800 à 8 975 (Pluronic² F 68) et 10 % de lactose dans de l'eau.

15. Procédé de préparation d'une composition liquide suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare, stérilise et enflaconne soit séparément, soit ensemble, le mélange de 0,01 à 10 % d'un agent tensio-actif ou d'un mélange

d'agents tensio-actifs dans l'eau ou une solution aqueuse physiologiquement acceptable, et la solution de 0,5 à 50 % d'une substance ou d'un mélange de substances augmentant la viscosité dans l'eau ou une solution aqueuse physiologiquement acceptable.

16. Procédé de préparation d'une composition liquide suivant la revendication 2, caractérisée en ce qu'on mélange 0,01 % à 10 % d'un agent tensio-actif ou d'un mélange d'agents tensio-actifs avec de l'eau ou une solution aqueuse physiologiquement acceptable et on ajoute 0,05 à 5 % d'un sel de l'acide carbonique physiologiquement acceptable, et on mélange séparément de celui-ci 0,5 % à 50 % d'une substance ou d'un mélange de substances augmentant la viscosité avec de l'eau ou une solution aqueuse physiologiquement acceptable, et on ajoute la quantité d'un acide physiologiquement acceptable équivalente à la quantité du sel de l'acide carbonique, on stérilise les deux mélanges et on les enflaconne séparément.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

7